

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το 2013, ως αποτέλεσμα της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK (ΕΜΕΑ/Η/Α-107θ/1363), οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη τροποποιήθηκαν για να επιβληθούν περιορισμοί και να εφαρμοστούν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου εμφάνισης ηπατικής βλάβης. Το 2017, τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης που προέκυψαν από την επείγουσα διαδικασία της Ένωσης κατέδειξαν χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης προς τους εγκεκριμένους όρους χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη και, πιο συγκεκριμένα, προς τους προαναφερόμενους περιορισμούς και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Επιπλέον, το σύστημα EudraVigilance (ΕV) συνέχισε να λαμβάνει αναφορές για περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, όπου τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη αναφέρθηκαν ως ύποπτα ή αλληλεπιδρώντα προϊόντα.

Υπό το φως των αποτελεσμάτων της πρόσφατης μελέτης και καθώς εξακολουθούν να λαμβάνονται αναφορές για περιστατικά ηπατικής βλάβης, η εθνική αρμόδια αρχή της Γερμανίας (BfArM) έκρινε ότι πρέπει να επανεξεταστεί η επίπτωση του κινδύνου εμφάνισης ηπατικής βλάβης στη σχέση οφέλους-κινδύνου αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και η καταλληλότητα των σχετικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Ως εκ τούτου, στις 19 Οκτωβρίου 2017, η BfArM κίνησε τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC ενέκρινε τη σύσταση στις 8 Φεβρουαρίου 2018, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh, σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Η φλουπιρτίνη είναι "εκλεκτικός ενεργοποιητής νευρωνικών διαύλων καλίου" που δρα διανοίγοντας τους διαύλους καλίου Kv7 με αποτέλεσμα τον ανταγωνισμό του λειτουργικού υποδοχέα N-μεθυλ-D-ασπαρτάμης. Επιπροσθέτως, έχει περιγραφεί μια διεγερτική επίδραση στους A-υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.

Το 2013, κινήθηκε επείγουσα διαδικασία της Ένωσης δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK (ΕΜΕΑ/Η/Α-107θ/1363), κατόπιν των αυξημένων αναφορών περί αντιδράσεων ηπατοτοξικότητας σε συνδυασμό με τη φλουπιρτίνη. Βάσει της εξέτασης όλων των τότε διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC αποφάνθηκε ότι η φλουπιρτίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Την περίοδο εκείνη, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου θα παρέμενε θετική για τη διαχείριση του οξέος πόνου στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με άλλα αναλγητικά (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ασθενή οπιοειδή) αντενδείκνυται, υπό τον όρο ότι θα εφαρμοζόταν μια σειρά μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Στα εν λόγω μέτρα περιλαμβάνονταν ο περιορισμός της μέγιστης διάρκειας της θεραπείας στις δύο εβδομάδες, η αντένδειξη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή σε εκείνους στους οποίους συγχωρηγούνται άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν φαρμακογενή ηπατική βλάβη καθώς και η εβδομαδιαία παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Τα προαναφερόμενα μέτρα κοινοποιήθηκαν στους ενδιαφερόμενους επαγγελματίες υγείας μέσω επιστολής, συντάχθηκε δε εκπαιδευτικό υλικό προς ενημέρωση των συνταγογράφων και των ασθενών αναφορικά με τον κίνδυνο και τα σχετικά μέτρα ελαχιστοποίησής του. Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) κλήθηκαν να διεξαγάγουν μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου (DUS) με σκοπό τον χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης και μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS) με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η PRAC εξέτασε όλα τα νέα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που παρείχαν οι κάτοχοι της αδείας κυκλοφορίας για περιστατικά ηπατικής βλάβης, των αποτελεσμάτων των προαναφερθεισών μελετών παρατήρησης (DUS και PASS), των διαθέσιμων στο σύστημα EudraVigilance δεδομένων και της επιστημονικής βιβλιογραφίας, υπό το φως των δεδομένων που εξετάστηκαν κατά την προηγούμενη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107θ.

Η PRAC εκτιμά ότι τα αποτελέσματα των νέων διαθέσιμων μελετών υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της φλουπιρτίνης για τη διαχείριση του οξέος (αλγαισθητικού) πόνου (ήπιου, μέτριου, σοβαρού) η οποία έχει ήδη αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες. Επιστημονικά δεν εντοπίστηκε καμία ιατρική κατευθυντήρια γραμμή που να συστήνει τη χρήση της φλουπιρτίνης για οποιαδήποτε ένδειξη πόνου.

Τα δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές και η βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο μη προβλέψιμης και δυνητικά θανατηφόρας ηπατικής βλάβης που συνδέεται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη. Μετά την προηγούμενη διαδικασία επανεξέτασης έχουν αναφερθεί περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, περιστατικών που χρήζουν μεταμόσχευσης ήπατος και περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση. Επίσης έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά μετά την εφαρμογή των σχετικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Η PRAC έκρινε ότι τα νέα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας επιβεβαιώνουν τον γνωστό κίνδυνο μη προβλέψιμης και δυνητικά θανατηφόρας ηπατικής βλάβης.

Παρά τους περιορισμούς τους, οι έξι μελέτες παρατήρησης που διεξήχθησαν κατέδειξαν συστηματικά τη σημαντική έλλειψη συμμόρφωσης προς τα μέτρα που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον, οι μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ηπατοχολικής τοξικότητας καταδεικνύουν σημαντικό ποσοστό περιστατικών μη συμμόρφωσης προς τους περιορισμούς που αφορούν την ασφάλεια.

Η PRAC αποφάνθηκε ότι, ενώ η χρήση των προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη έχει περιοριστεί, τα μέτρα που εφαρμόστηκαν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας σε αποδεκτό επίπεδο είναι ανεπαρκή.

Η PRAC εξέτασε το εάν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα ελαχιστοποιούσαν επαρκώς και τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Σε αυτά περιλαμβάνονταν η διανομή συμπληρωματικού υλικού αναφορικά με τα προηγούμενα μέτρα, η μείωση του μεγέθους της συσκευασίας και η προσθήκη νέας προειδοποίησης σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την αποτυχία των προηγούμενων μέτρων, την απουσία παραγόντων κινδύνου αρκούντως ευαίσθητων ώστε να επιτρέπουν την πρόβλεψη του κινδύνου ηπατοτοξικότητας, το κλινικό περιβάλλον όπου τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει περαιτέρω μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής ελαχιστοποίησης του κινδύνου ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν φλουπιρτίνη. Ως εκ τούτου, δεδομένης της αδυναμίας επαρκούς ελαχιστοποίησης του κινδύνου ηπατοτοξικότητας, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος υπερτερεί του οφέλους της φλουπιρτίνης για τη θεραπεία του οξέος πόνου, στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με άλλα αναλγητικά αντενδείκνυται. Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει συνθήκες ή τήρηση των οποίων στο μέλλον θα καταδείκνυε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα στην τρέχουσα ένδειξή τους. Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη (βλέπε παράρτημα Ι).
- Η PRAC εξέτασε όλα τα νέα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που παρείχαν οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας για περιστατικά ηπατικής βλάβης, των αποτελεσμάτων των μελετών παρατήρησης, των διαθέσιμων στο σύστημα EudraVigilance δεδομένων και της επιστημονικής βιβλιογραφίας, υπό το φως των δεδομένων που εξετάστηκαν στην προηγούμενη διαδικασία ΕΜΕΑ/H/A-1070/1363 και σε σχέση με τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν φλουπιρτίνη.
- Η PRAC έκρινε ότι δεν υπάρχουν νέες σημαντικές πληροφορίες για την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της φλουπιρτίνης στη διαχείριση του οξέος (αλγαισθητικού) πόνου (ήπιου, μέτριου, σοβαρού).
- Η PRAC αποφάνθηκε ότι τα δεδομένα ασφάλειας επιβεβαιώνουν ότι η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη σχετίζεται με κίνδυνο μη προβλέψιμης και δυνητικά θανατηφόρας ηπατικής βλάβης.
- Λαμβάνοντας υπόψη τις νέες αναφορές ηπατικής βλάβης και τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης, τα οποία υποδεικνύουν πολύ χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης προς τα μέτρα που προτάθηκαν το 2013 για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας, η PRAC αποφάνθηκε ότι τα εν λόγω μέτρα δεν ήταν αποτελεσματικά για την επαρκή ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας.
- Η PRAC συζήτησε προτάσεις για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου και έκρινε ότι δεν υφίστανται εφικτά μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής ελαχιστοποίησης του κινδύνου ηπατοτοξικότητας σε αποδεκτό επίπεδο και ότι, ως εκ τούτου, ο κίνδυνος της φλουπιρτίνης υπερτερεί του οφέλους της στη θεραπεία του οξέος πόνου, όταν η θεραπεία με άλλα αναλγητικά αντενδείκνυται.
- Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει συνθήκες η τήρηση των οποίων θα καταδείκνυε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη στην τρέχουσα ένδειξή τους.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη δεν είναι πλέον θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η Επιτροπή εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Κατά συνέπεια, η CMDh, θεωρεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουπιρτίνη είναι επιβλαβή και η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτών δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φλουπιρτίνη.